

Aus der Chirurgischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leitung: Prof. Dr. med. F. Kümmerle)

Histoautoradiographische Untersuchungen zum Zellumsatz bei der Sigmadivertikulitis

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Dokters der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Wolfgang Weber
aus Worms

Mainz 1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
(Leitung: Prof. Dr. med. F. Kümmerle)

Histoautoradiographische Untersuchungen
zum Zellumsatz bei der Sigmadivertikulitis

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Dokters der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Wolfgang Weber
aus Worms

Mainz 1978



Fachbereichsdekan: Prof. Dr. med. J.E. Altwein

1. Gutachter: Prof. Dr. med. P. Kempf

2. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Loth

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Zum Krankheitsbild der Sigmadivertikulitis	1
1. Verbreitung der Divertikulitis und ihre Ursachen	1
2. Komplette - inkomplette Divertikel	3
3. Komplikationen der Divertikulitis	5
4. Beziehung Divertikel - Karzinom	6
II. Die Bedeutung der Histoautoradiographie	8
1. Was ist die Histoautoradiographie?	8
2. Allgemeine Anwendungsbereiche der Histoautoradiographie	8
3. Zellzyklus und Thymidineinbau	11
4. Zellumsatz bei Präkanzerosen und Karzinomen	13
III. Eigene Untersuchungen	15
1. Sinn der Arbeit	15
2. Personenkreis	15
3. Material	15
4. Methode	17
5. Ergebnisse	20
IV. Diskussion	25
V. Zusammenfassung	28
Literaturverzeichnis	I - VIII
Lebenslauf	

Histoautoradiographische Untersuchungen zum Zellumsatz bei der Sigmadivertikulitis

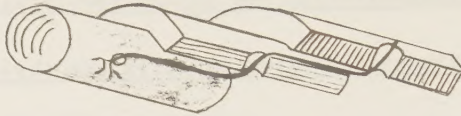
I. Zum Krankheitsbild der Sigmadivertikulitis

1. Verbreitung der Divertikulitis und ihre Ursachen

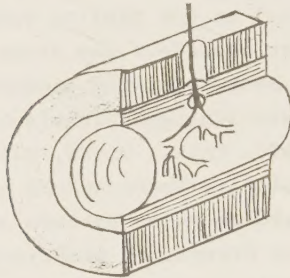
Divertikel, Ausstülpungen von Schleimhaut und Muscularis Mucosa im Magen-Darm-Trakt, sind die häufigsten makroskopischen Veränderungen in diesem Bereich (SCHUMPELICK, V., KOCH, G. 1974 (52)). Besonders betroffen, abgesehen von den großen solitären Divertikeln im Bereich größerer Muskellücken, wie zum Beispiel an der Papilla Vateri, ist der Dickdarm und hier wieder besonders das Sigma.

Als pathogenetisch bedeutsam wird angesehen, daß es sich hierbei um den entwicklungsgeschichtlich jüngsten Darmabschnitt handelt (MAYO, Ch.W., BLUNT, C.P. 1950 (35)), der sich durch seine relative Wandschwäche gegenüber dem ihm vorgeschalteten muskelstarken Mastdarm auszeichnet. Im Mastdarm finden sich Divertikel praktisch nur in den Übergangsbereichen. Dieser starke Muskelschlauch setzt das Sigma besonders im Bereich seiner zahlreichen Gefäßlücken sehr hohen Drucken aus, die 90 mm Hg und mehr betragen (ARF-WIDSON, S. 1964 (2)). Die Gefäßkanäle durchsetzen im Kindesalter und im Erschlaffungszustand nahezu horizontal die Darmwand, nehmen aber im Alter und mit zunehmender Tonisierung der Muskulatur immer mehr senkrechte Verlaufsrichtung an. Die Verlaufsform der Gefäßkanäle im Alter wird durch zunehmende Sklerosierung und Einlagerung von Fettgewebe in das Mesenterium begünstigt (REIFERSCHIED, M. 1967 (48)). Weiterhin von pathogenetischer Wichtigkeit halten andere Autoren (SCHUMPELICK, KOCH 1974 (52)) die Rolle des Sigma als Kontinenzorgan mit propulsiver und retropulsiver Peristaltik. Auch sehen sie die enge Verbindung zu visceralen Reflexen, besonders des gastrokolischen, sowie die Hyper-

plasie der intramuralen Nervenplexus als Ausdruck gesteigerter Nerventätigkeit als Anzeichen für eine besondere Störanfälligkeit des Dickdarms, besonders aber des Sigma.



Ruhezustand der Wandmuskulatur, Horizontalverlauf des Gefäßkanales



Senkrechtstellung des Gefäßkanales bei gesteigertem Muskeltonus
(Übernommen aus: M. Reifferscheid "Pathogenese der Sigma-Diverticulitis und die Indikation zur Resektionsbehandlung" 1967)

Die zuvor erwähnte Zunahme von Fettgehalt, Muskeltonus und Sklerosierung im Alter erklärt, daß sich dieses Krankheitsbild in erster Linie bei Menschen höheren Alters findet (DOBROWOLSKI, LA. 1971 (16)). Reifferscheid spricht von 80% der Bevölkerung, bei der sich das generalisierte Vorkommen von Divertikeln, Divertikulose genannt, im höheren Alter

diagnostizieren läßt. WELCH nennt die Zahl von 50% ab dem sechzigsten Lebensjahr mit zunehmender Tendenz (48). Besonders betroffen ist der Mensch in hochzivilisierten Ländern. Wurde früher der Mann als für diese Erkrankung besonders prädestiniert bezeichnet, so lehnt man heute eine Geschlechtsdisposition ab. Eine besondere Rolle scheint der schlackenarmen Ernährung zuzukommen, wobei aber noch ungeklärt ist, ob es sich um mangelndes Training durch fehlenden Dehnungsreiz oder um einen spezifisch chemischen Reiz handelt (BURKITT, WALKER, PAINTER 1972 (12), PARKS, T.G. 1973 (42)). Bekannt ist jedenfalls, daß Naturvölker signifikant seltener erkranken, das heißt an einer Divertikulose leiden. Änderungen des Lebensstandards und somit meist auch der Essgewohnheiten, mehr Fleisch und weniger pflanzliche Kost, läßt die Divertikulose auch bei diesen Völkern auftreten (BOHRER, LEWIS 1974 (6)). Eine rassische Komponente scheint sich hierdurch anzuklammern. Tierexperimentell wurde die Provokation von Divertikulosen bei Ratten durch Gabe schlackenarmer Kost von HÖLZEL und CARLSON 1949 (13) beschrieben.

2. Komplette - Inkomplette Divertikel

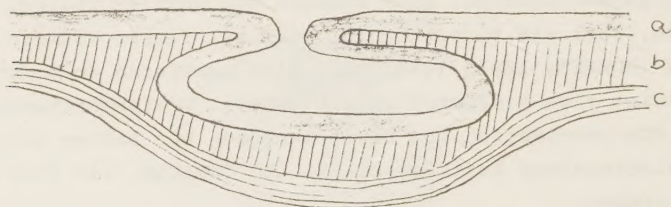
Bei Patienten, die an den Symptomen einer Divertikulitis wie starke Schmerzen und druckschmerzhaftige Resistenz in linken Unterbauch verbunden mit schleimigem oftmals blutigem Stuhlabgang litten, richtete man das Hauptaugenmerk auf die sich im Röntgenbild mit Kontrastmitteln gut darstellbaren kompletten Divertikel. Die daneben auftretenden intramuralen Divertikel sah man als klinisch stumme Vorstufen an. Den Weg vom Divertikel zur Divertikulitis erklärte man (NEFF (37), SPRIGGS AND MARXER (53), SUTTON (56)) über die durch Wandhypertrophie bedingte Abschnürung des kompletten Divertikels zur Drucknekrose und weiter zur Entzündung. Bei Vertretung dieser These konnten aber Sigmoiditis oder

Perisigmoiditis ohne Nachweis kompletter Divertikel nicht erklärt werden.



Komplettes Divertikel: Völlige Durchsetzung der Darmwand durch Schleimhaut

- a) Schleimhaut
- b) Ringmuskulatur
- c) Längsmuskulatur



Inkomplettes Divertikel: Die Schleimhaut ist in die Ringmuskulatur eingezogen und von Längsmuskulatur umgeben.

Auf der Suche nach einer Erklärung beschäftigte man sich genauer mit den vermeintlichen Vorstufen, den inkompletten Divertikeln (REIFFERSCHIED 1967 (48), SCHUMPELICK 1974 (52)). Diese stellen sich im histologischen Schnitt als kleine T-förmige Ausstülpungen der Dickdarmschleimhaut dar, die über ein sehr enges Lumen mit dem Dickdarm in Verbindung stehen. Sie sind fest in die Ringmuskulatur der Darmwand eingezogen. In ihrem Lumen befinden sich meist abgestoßene Epithelien, Kotreste und Leukozytenexsudate. Eine Entleerung ist auf Grund der engen Verbindung zur Darmlichtung nahezu

unmöglich. Hierdurch wird die hohe Entzündungsbereitschaft der inkompletten Divertikel erklärbar.

In frühesten Stadien werden Lymphozytenrasen an der Basis, perifokale Verschwellung der Umgebungsmuskulatur und kleinste Schleimhautdefekte nachgewiesen. Schumpelick und Koch sprechen von einem pathogenetischen Synergismus zwischen kompletten und inkompletten Divertikeln. Über die Entzündung der inkompletten Divertikel kommt es zu ödematöser Verschwellung der Darmwand, sowie Ableitungsglyphangitiden mit Mikrothromben in den Mesenterialvenen. Über diese Veränderungen kommt es zu fibrosklerotischen Wandveränderungen mit abgekapselten Mikroabszessen. Das reaktive Narbengewebe verlegt die Hälse der benachbarten kompletten Divertikel. Durch Retention und Ischämie entwickeln sich konsekutiv Nekrose und Entzündung.

3. Komplikationen der Divertikulitis

Als Ursache fast aller Komplikationen muß der Durchbruch der Entzündung durch die Darmwand gesehen werden. Als häufigste Komplikation ist der komplette Verschuß des Darmes zu sehen (ROMSDAHL AND COLE 1963 (49), GÜTGEMANN, SCHREIBER, WÜLFING 1963 (22), COLCOCK AND NUGENT 1963 (15), WELCH 1958 (58), REIFFERSCHIED 1967 (48)). Dieser Verschuß kommt in der Regel durch von intramural gelegenen Divertikeln ausgehenden Wandphlegmonen zustande. Er kann nach Ausführung der eben genannten Autoren sowohl bei der akuten Perforation, als auch bei chronischer Sklerosierung auftreten. Nicht viel seltener ist die gedeckte Perforation in Ureter, Vagina und Blase (BACON, H.E., BERKLEY, T.L. 1960 (3)). Hierbei kommt es in 20% der Fälle zur Ausbildung einer Divertikulitisfistel. Neben der auch möglichen freien Perforation in die Bauchhöhle ist als weitere Komplikation die Blutung ins Darmlumen zu nennen. Blutungen treten bei einem Drittel aller Divertikulitisträger auf (BELLMANN, H., GRAETZ, H., KEITEL, R. 1968 (4)).

Mehrere Autoren berichten über die Schwierigkeiten, Divertikelblutungen zu beherrschen. Etliche Fälle über Divertikelblutungen mit tödlichem Ausgang sind publiziert (HUGHES 1975 (26)). Die im Alter bei den meisten Patienten durch Arteriosklerose bestehende Hypertonie und die relative Nähe der Divertikelgefäße zur Bauchaorta, also relativ hoher Druck und arteriosklerotisch bedingte Gefäßbrüchigkeit, wird von diesen Autoren für die oft schwierige Blutstillung verantwortlich gemacht (EARLY, C.M. 1959 (18), ROSSI, S.T. AND ADDY, H.J. 1960 (50), BOITZ, A. 1960 (7), KOCH, W. 1966 (27)). Divertikelblutungen neigen grundsätzlich zu Rezidiven und nehmen jedesmal bedrohlichere Ausmaße an (HOWARD, N.A. 1960 (25), DUNNING, M.W.F. 1963 (17), HUGHES, L.E. 1975 (26), HEALD, R.J., RAY, J.E. 1971 (23), KÜHN, H., BELLMANN, H. 1969 (5), BELLMANN, H., GRAETZ, H., KEITEL, R. 1968 (4), PETROZZI, C.A., LANGE, W.G. 1972 (43), PROß, E., KÜMMERLE, F. 1973 (46)). Die Rezidivquote wird mit 20-30% angegeben (GHIELMETTI und BERCHTOLD 1973 (21)).

4. Beziehung Divertikel - Carzinom

Von Recklinghausen stellte 1899 einen Fall vor, bei dem es seiner Ansicht nach auf Grund einer Divertikulitis zu einem Karzinom gekommen war, welches auf die Blase übergegriffen hatte (PROß, E. 1972(45)). Nach dieser Veröffentlichung galt die Divertikulitis eine gewisse Zeit als Präcanzerose (MAYO, W.J. 1930 (34), BUMM, R. 1935 (11), NEFF, G. 1938 (37)).

Diese Ansicht wurde aber bald angezweifelt. Man sah die Ursache der häufigen Koinzidenz von Divertikulose, Divertikulitis und Karzinom im gehäuften Vorkommen beider Leiden im Alter. Diese Meinung vertraten Charles W. MAYO und Leo T. DELANEY Jr. (36) in einer Veröffentlichung, in der 85 Fälle von Colon-Ca bei Divertikulitis untersucht werden. Auch AEBERHARD, ARMA und AKOVBIANTZ sehen im gemein-

samen Vorkommen von Divertikel und Karzinom eine reine Koinzidenz (1969 (1)). Auch BELLMANN und GRAETZ (1969 (5)) sowie SCHREIBER (1965 (51)) vertreten diese Meinung.

REIFFERSCHIED brachte 1967 (48) die Diskussion um die Divertikulitis bzw. Divertikulose als Präkanzerose erneut in Gang. Er berichtet von polypösen Adenomen auf den Randwällen inkompletter Divertikel und meint: "Diese Beobachtung, die keinen Einzelfall darzustellen scheint, sollte uns doch zu einer Überprüfung unserer bisherigen Auffassung veranlassen, die auf der Annahme basiert, daß die Divertikulosis und die Divertikulitis als Vorstufen einer Carzinombildung absolut unverdächtig seien." PROß (1972 (45)) stellt zur Diskussion, ob nicht einfach Polypen, die neben einer manifesten Divertikulitis vorkommen, durch den chronischen Entzündungsreiz leichter maligne entarten. Er berichtet, daß im Verlauf von sieben Jahren bei 68 Divertikulitispatienten gleichzeitig ein Karzinom vorlag. Bei einem Fall einer schweren Divertikulitis fanden sich zwei Polypen, die bereits vermehrte Zellproliferation und Mitosen zeigten.

SCHUMPELICK und KOCH (1974 (52)) schließen die Möglichkeit, die Divertikulitis als Präkanzerose zu sehen, nicht aus. Sie halten auf Grund der Beobachtungen REIFFERSCHIEDS und der Ausführungen KÜMMERLES, der auf Vorstufen neoplastischer Entartung im Bereich einer Divertikulitis auf der Divertikulitistagung 1973 (29) hinwies, Fehlregenerate in hyperplastischer Schleimhaut mit der Möglichkeit maligner Entartung für denkbar.

II. Die Bedeutung der Histoautoradiographie

1. Was ist die Histoautoradiographie?

Beim histoautoradiographischen Verfahren wird der ionisierende Effekt auf physikalisch chemischer Grundlage künstlich hergestellter Isotope benutzt. Künstliche Isotope sind äußerst instabil, das heißt sie zerfallen unter Aussendung ionisierender Strahlung, die in der Lage ist, Photoemulsionen zu belichten. Essentielle Substanzen werden radioaktiv markiert und einem Versuchstier injiziert. Der Einbau dieser Substanzen in Zell- und Gewebsstrukturen wird der optischen Beurteilung zugänglich gemacht, indem die histologischen Gewebsschnitte mit einer Photoemulsion überzogen und photochemisch aufbereitet werden. Nach der photographischen Entwicklung sind die Einbauorte der radioaktiv markierten Substanzen in der Zelle durch Schwärzungen in Form von Silberkörnern zu sehen. Die Intensität der Schwärzungen, die sich aus der Anzahl der Silberkörner ergibt, erlaubt Rückschlüsse auf die Stoffwechselintensität der markierten Substanz. Man ist also mit Hilfe dieses Verfahrens in der Lage, den Stoffumsatz der Einzelzelle im Organismus zu beurteilen (ZOLLINGER, Allgemeine Pathologie, Stuttgart 1971, S. 14/15 (59)).

2. Allgemeine Anwendungsbereiche der Histoautoradiographie

Wie bereits im vorangegangenen Absatz erwähnt, lassen sich mit Hilfe der Histoautoradiographie proliferationskinetische Studien durchführen. So erhielt man beispielsweise Aufschlüsse über die Proteinsynthese, indem radioaktiv markierte Aminosäuren in ein Versuchstier injiziert wurden. Nach der Injektion kommt es zur Verteilung der

Substanz im Aminosäurepool, von dort werden die Aminosäuren von Zellen aufgenommen und eingebaut. Am Ort der größten Eiweißsynthese sind nun zwangsläufig die meisten markierten Zellen zu finden, die sich histoautoradiographisch als intensive Schwärzungen darstellen.

Laut ZOLLINGER (59) ist das Verhältnis des Eiweißumsatzes bei Ganglienzellen, Pankreasepithelien und Hauptzellen des Magens zu Leber und Nierenepithelien zu Fibrozyten wie 100 : 30 : 1.

Den Hauptsyntheseort der Ribonukleinsäure fand man im Nukleolus und in den Chromatinstrukturen, indem man den spezifischen RNS-Vorläufer Zytidin radioaktiv markierte und histoautoradiographisch auswertete.

Mit Hilfe des radioaktiv markierten Nukleotids ^3H -Thymidin wurden verschiedene Untersuchungen über das Proliferationsverhalten von Zellen in Wechselgeweben, besonders im Verdauungstrakt, angestellt. Diese Untersuchungen wurden in erster Linie an Versuchstieren, besonders an Nagern, durchgeführt (OEHLERT, W. 1968 (38), 1970 (39), EDER, M. 1966 (19)). Inzwischen liegen auch in vitro Untersuchungen an menschlichen Gewebe vor (CASTRUP, H.J., FUCHS, K., SCHILLER, U. 1973 (14)).

Weitere Möglichkeiten der Histoautoradiographie liegen darin, markierte Zellen nach ihrer Teilung auf dem weiteren Weg zu verfolgen. Diese Möglichkeit ergibt sich daraus, daß die radioaktive Markierung zu gleichen Teilen an die beiden Tochterzellen übertragen wird. Ist nun die ursprüngliche Markierungsgröße bekannt, so kann auf Grund der stufenweisen Abnahme der Silberkornzahlen die Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt abgelaufenen Zellteilungen abgeschätzt werden.

OEHLERT (38) schreibt in seiner Arbeit "Autoradiographische Untersuchungen zur Regeneration und Kanzerisierung", daß bei einmaliger Thymidinapplikation bei entsprechenden Beobachtungszeiten durch diese Untersuchungs-

Tägliche Mitoserate und daraus errechnete
Umsatzgeschwindigkeit der Epithelien des
Magen-Darm-Traktes der Maus

	Mitoserate (%)	Erneuerungszeit (Tage)
Magen		
Cardia	11	9,1
Corpus		
Oberflächenepithel	35	2,9
Drüsenzellen	16	6,4
Pylorus		
Oberflächenepithel	52	1,9
Drüsenzellen	56	1,8
Dünndarm		
Duodenum	64	1,6
Jejunum	79	1,3
Ileum	74	1,4
Dickdarm		
Colon	10	10,0
Rectum	16	6,2

Aus: OEHLERT, W. "Autoradiographische Untersuchungen zur
Regeneration und Kanzerisierung" 1968

technik nicht nur Aufschlüsse über Lokalisation und Aus-
maß der Zellneubildung zu erhalten sind, sondern auch
über die Art und den zeitlichen Ablauf von Zellverschie-

bungen und Zellteilungen.

Auf Grund zahlreicher Untersuchungen über das Ausmaß und den Mechanismus der Zellneubildung und des Zellabstroms im Magen-Darm-Trakt (LEBLOND und MESSIEF 1958 (31), QUASTLER und SHERMAN 1959 (47), OEHLERT und BÜCHNER 1961 (40), LESHER, FRY und COHN 1961 (32), EDER 1966 (19)) ist bekannt, daß innerhalb der Lieberkühnschen Krypten des Dünndarms bei Ratte und Maus eine geschlossene Indifferenzzone existiert, von der circa 50% aller Epithelien nach einmaliger Thymidingabe markiert sind. Auf Grund dieser Ergebnisse kam man zu dem Schluß, daß nur die Epithelien der Lieberkühnschen Krypten zur DNS-Synthese befähigt sind und diese Fähigkeit auf ihrer Wanderung jenseits der Kryptengrenze verlieren. Bei gleichartigen Untersuchungen am Dickdarm der Ratte konnten derartig scharf begrenzte Zonen nicht gefunden werden. Hier fanden sich nur einzelne auf dem Grund von Drüsenschläuchen liegende Indifferenzzellen, die zur DNS-Synthese in der Lage sind.

3. Zellzyklus und Thymidineinbau

Für die histoautoradiographischen Untersuchungen wird in erster Linie das Nukleotid ^3H -Thymidin verwendet. ^3H -Thymidin ist ein Beta-Strahler, der beim Zellzyklus in der S-Phase selektiv in die DNS eingebaut wird.

Zellzyklus

G-1 Phase: Postmitotische Ruhephase. Diese Zeit ist für die unterschiedliche Dauer des Generationszyklus verantwortlich. Gegen Ende dieser Phase bilden sich spezifische Enzyme zur DNS-Verdopplung.

- S - Phase: Synthesephase. Die DNS-Synthese läuft ab. ^3H -Thymidin wird selektiv in die DNS eingebaut.
- G-2 Phase: Prämitotische Ruhephase mit einer Dauer von ca. 1-2 Stunden.
- Mitose: Prophase-Zentralkörper und strahlenförmiges Protoplasma bildet sich aus.
Metaphase-Zentrosom teilt sich und rückt jeweils an die Zellpole. Die Chromosomen ordnen sich in der Mitte der Kernspindel, der sogenannten Äquatorialplatte und teilen sich in 2 Hälften.
Anaphase: Die Chromosomen wandern jeweils zu einem Zentrosom und bilden den Diaster aus.
Telophase: Die Chromosomen verschmelzen zu jeweils einem Kern. Gleichzeitig erfolgt die Abschnürung der Zelle in zwei gleichgroße Tochterzellen.

4. Zellumsatz bei Präkanzerosen und Karzinomen

Neben den in den vorhergegangenen Kapiteln ausgeführten Untersuchungen sind verschiedene Veröffentlichungen bekannt, die sich mit dem Zellproliferationsverhalten bei krankhaften Zuständen befassen.

STEENBECK und WOLFF (1971 (54)) arbeiteten bioptisch gewonnenes Material in vitro histoautoradiographisch auf. Es wurden Biopsien aus Mägen von Patienten mit normaler Schleimhaut, atrophischer Gastritis und Magenkarzinom entnommen. Als Ergebnis ist zu verzeichnen, daß die Mitoserate mit der Intensität der Veränderung ansteigt.

³H-Thymidineinbau in menschliche Magenschleimhaut in vitro bei verschiedenen Formen der chronischen Gastritis aus Mägen ohne und mit Karzinom.

entnommen aus Mägen						
mit CA				ohne CA		
	n	N	%	n	N	%
normale Mukosa	2	289	30,7	11	1303	12,8
Oberflächengastritis	4	550	31,1	21	3312	12,3
beg.atroph.Gastritis	10	1393	33,7	17	3149	28,4
chronische Gastritis	1	145	38,2	15	2523	17,3

n = Anzahl der Probanden; N = Anzahl der Grübchenzellen;

% = Prozentsatz der markierten Zellen

(STEENBECK und WOLFF 1971)

So wurden auch gesteigerte Mitoseraten bei Gewebeproben aus Karzinommägen festgestellt, die weit vom Tumor entfernt aus morphologisch unauffälligem Gebiet entnommen wurden.

Zum gleichen Ergebnis kommt TANAKA (1968 (57)), der die ein-

zelnen Magenregionen bei normalem Magen, Ulcusmagen und Magenkarzinom gegenüberstellt.

STILLER, ENGEL und BERGMANN (1973 (55)) untersuchten Magenschleimhautpartikel in verschiedenen Stadien der Gastritis, wobei bestätigt wurde, daß mit steigendem Entzündungsgrad das Proliferationsverhalten ansteigt.

OEHLERT (1970 (39)) berichtet in einer Arbeit über experimentelle Kanzerisierung von Mäusehaut und Rattenoesophagus, daß ganz gleich wodurch die Kanzerisierung ausgelöst wird, eine Steigerung der DNS-synthetisierenden Zellen, abzulesen am ^3H -Index, zu verzeichnen ist.

Weiter ist bekannt, daß im inkubierten Bronchusepithel des Menschen, wo unter physiologischen Bedingungen nur wenige Zellteilungen in den Ersatzzellen ablaufen, eine Veränderung des Markierungsmusters mit gleichzeitiger Zunahme der DNS-synthetisierenden Zellen stattfindet, wenn auf Grund einer chronischen Entzündung eine Basalzellhyperplasie beziehungsweise Metaplasie vorliegt. Ähnliche Ergebnisse erhielt man (OEHLERT und FETTIG 1964 (20)) bei der Untersuchung des Portioepithels bei den Vorstufen des Portiokarzinoms.

Neben den in vitro sehr zahlreichen Untersuchungen mit ^3H -Thymidin an der Magenschleimhaut des Menschen sind histoautoradiographische Untersuchungen der Darmbereiche praktisch nicht zu finden. Analog der Grundlage bei den Magenuntersuchungen zu Inkubationsversuchen sollen hier Ergebnisse, die bei experimentellen Versuchen an der Ratte bzw. bei anderen Nagern gewonnen wurden, zu Rate gezogen werden (siehe Tab. S. 10).

So wird im Dünndarm wie im Dickdarm mit dem Grad der Intensitätssteigerung einer Entzündung eine Steigerung der Mitoserate festgestellt.

III. Eigene Untersuchungen

1. Sinn der Arbeit

Analog verschiedener Untersuchungen, die sich mit dem Proliferationsverhalten von Zellen im Gastrointestinaltrakt bei verschiedenen Erkrankungen beschäftigten, soll in der folgenden Studie das Proliferationsverhalten von Dickdarmzellen bei der Divertikulitis mit dem von Zellen in unveränderter Darmschleimhaut verglichen werden. Dabei soll eine Aussage darüber getroffen werden, ob das Zusammentreffen von Divertikulitis und Coloncarcinom rein als Koinzidenz oder die Divertikulitis als Präkanzerose zu sehen ist.

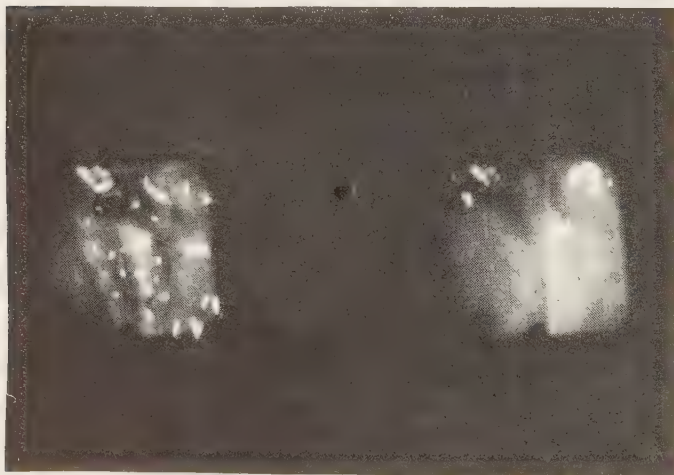
2. Personenkreis

In einem Zeitraum von sechs Monaten wurden in der chirurgischen Universitätsklinik Mainz fünfzehn Personen, die an einer Divertikulitis litten, koloskopiert und Biopsien entnommen. Dieser Patientengruppe wurde ein gleichgroßes Kollektiv von Normalpersonen gegenübergestellt. Der jüngste Patient war 41 Jahre alt, der älteste 76. Es waren ungefähr gleichviel Männer wie Frauen.

3. Material

Den Patienten wurden nach gründlicher Untersuchung mit dem Coloskop, wenn eine Probeexcision unbedenklich erschien, mit Hilfe einer Biopsiezange unter Sicht an typischer Stelle, nämlich am Divertikelhals 2 mm große kugelige Gewebestücke entnommen und anschließend histautoradiographisch aufgearbeitet. Der Coloskopiebefund wurde schriftlich in einer dafür vorgesehenen Kartei dokumentiert und gegebenenfalls photographisch festgehalten.

Während die Entnahme von Biopsien aus normaler Colonschleimhaut durchweg ambulant durchgeführt wurde, befanden sich alle Divertikelträger aus verschiedenen Gründen in stationärer Behandlung, so daß eine Überwachung nach PE-Entnahme gegeben war. Die von OTTENJANN (41) als Komplikation einer PE-Entnahme am Divertikelhals befürchtete Perforation trat in keinem der Fälle auf. Obwohl tagesrhythmische Schwankungen in der Zellerneuerung des Magen-Darm-Traktes, wie sie bei anderen Weichselgeweben üblich sind, nicht nachgewiesen werden konnten (EDER, M. 1966 (19)), wurden die Patienten ungefähr zur gleichen Zeit, nämlich zwischen 9.00 und 11.00 Uhr vormittags, coloskopiert und die Probeexcisionen entnommen, pro Person jeweils drei.



PE - Entnahmestelle am Divertikelhals

4. Methode

a) Vorbereitung des Patienten

Eine Stunde vor Beginn der Coloskopie wurde den zu untersuchenden Patienten 10 ccm Venenblut entnommen. Nach einer Abkühlungszeit von 15 min. im Kühlschrank wurde das Blut 10 min. zentrifugiert. Von dem Serumüberstand wurde in drei Reagenzgläsern je ein Milliliter Serum mit 0,1 ml ^3H -Thymidin (New England Nuclear, Boston Mass. NEN U.S. PAT. 1Ci/ml, spezifische Aktivität 5 Ci/mM) versetzt und für eine Stunde in einem Wasserbad bei genau $37,0^\circ\text{C}$ erwärmt.

Nach Ablauf dieser Zeit wurden die Patienten koloskopiert, die Proben aus dem gewünschten Gebiet entnommen und in das Serum- ^3H -Thymidin-Gemisch gegeben. Die Biopsien wurden dann in diesem Milieu unter 2,2 atü reinen Sauerstoff in einem Drucktopf für weiterhin eine Stunde im Wasserbad von $37,0^\circ\text{C}$ belassen. Danach wurden die Proben mit destilliertem Wasser gereinigt und in saurem Formalin fixiert.

b) Histologische Aufarbeitung

Nachdem alle Proben entnommen und wie oben beschrieben vorbereitet waren, konnte mit der histologischen Aufarbeitung begonnen werden. Zur Wasserentfernung wurden die Präparate durch die aufsteigende Alkoholreihe geführt und anschließend in Paraffin eingebettet.

Dann wurden die Paraffinblöckchen auf dem Mikrotom in 3 - 5μ Schnitte geschnitten und auf Objektträger gebracht. In diesem Zustand sind die Präparate in staubfreiem Zustand über längere Zeit lagerungsfähig.

3) Histoautoradiographische, photographische Aufarbeitung

Um ein einwandfreies Haften der zu verwendenden Photoemulsion zu gewährleisten, ist es nötig, die Präparate sorgfältig zu entparaffinieren. Dies wird erreicht, indem man die Schnitte durch die absteigende Alkoholreihe führt.

Zur Herstellung der Autoradiogramme wurde eine Emulsion in Gel-Form der Firma Ilford Ltd Ilford/Essex England vom Typ Ilford G5 benutzt. Diese G5-Emulsion ist gegenüber einer zweiten Emulsion der gleichen Firma empfindlicher, neigt aber zur Verklumpung der Silberkörner. Da es in dieser Studie nicht auf das Zellwanderungsverhalten, sondern lediglich auf die Zellproliferationsaktivität zu einem bestimmten Moment ankam, wurde der empfindlichere Gel-Film bevorzugt.

Ansetzen der Emulsion:

Beim Ansetzen der Emulsion, wie überhaupt bei der Durchführung der Histoautoradiographie wurde nach der vom pathologischen Institut der Universität Freiburg/Breisgau herausgegebenen Anleitung verfahren (60).

Die Emulsion G5 wurde in der Dunkelkammer in einem Wasserbad von 50° C gelöst. Zur Vermeidung des O-Effektes ist es unumgänglich mit absolut sauberen Gegenständen, wie Glasstab zum Rühren der Emulsion, Objektträger etc. zu arbeiten.

Dippen:

Der Objektträger wird mit dem Ende, auf dem das Präparat liegt, in die Emulsion getaucht. Die überschüssige Emulsion läßt man am Rande des Becherglases zurücklaufen. Ist die Emulsion deckfarbenweiß, d.h. gegen das Rotlicht kaum durchscheinend, so hat sie die richtige Konsistenz.

Nach dem Eintauchen - dem Dippen - in die Emulsion werden die Objektträger in einem speziell dafür vorgesehenen Ständer horizontal aufgestellt und in einen lichtdichten Kasten gebracht.

Trocknen:

Die Emulsion benötigt etwa fünf Stunden zum Trocknen. Um die Luftfeuchtigkeit im Trockenschrank zu senken, stellt man ein offenes Gefäß mit Silicagel mit in den Schrank. Erst nach Abschluß des Trockenprozesses beginnt die Expositionszeit. Zum Belichten muß eine Temperatur von mindestens 4° C und maximal 18° C herrschen.

Entwickeln:

Nach einer Expositionszeit von sieben Tagen kann das Entwickeln vorgenommen werden. Für diesen einer normalen photographischen Entwicklung entsprechenden Vorgang wurde der Entwickler Kodack D 19 benutzt.

Nach der Entwicklung wurden die Objektträger 1,5 Stunden unter fließendem Wasser gespült und anschließend zum Nachwässern für fünf Minuten in Aqua dest. getaucht.

Färben:

Nach diesem Entwicklungsprozeß wurden die Schnitte eingedeckt und mit Hämatoxilin gefärbt.

5. Ergebnisse

Die Auswertung der Schnitte erfolgte unter dem Lichtmikroskop. Es wurden sämtliche Drüsenzellen jedes einzelnen Schnittes gezählt und der prozentuale Anteil der markierten Zellen = ^3H -Index bestimmt.

Patienten:

A.B.	50 Jahre Divertikulitis	weibl.
J.P.	67 Jahre Divertikulitis	weibl.
A.B.	77 Jahre Divertikulitis	weibl.
A.S.	79 Jahre Divertikulitis	männl.
H.M.	47 Jahre Divertikulitis	weibl.
M.L.	74 Jahre Divertikulitis	weibl.
E.F.	47 Jahre Divertikulitis	männl.
E.H.	79 Jahre Divertikulitis	weibl.
H.S.	53 Jahre Divertikulitis	weibl.
T.G.	69 Jahre Divertikulitis	männl.
M.L.	72 Jahre Divertikulitis	weibl.
Z.L.	57 Jahre Divertikulitis	weibl.
L.S.	57 Jahre Divertikulitis	weibl.
P.G.	53 Jahre Divertikulitis	männl.
A.S.	60 Jahre Divertikulitis	männl.

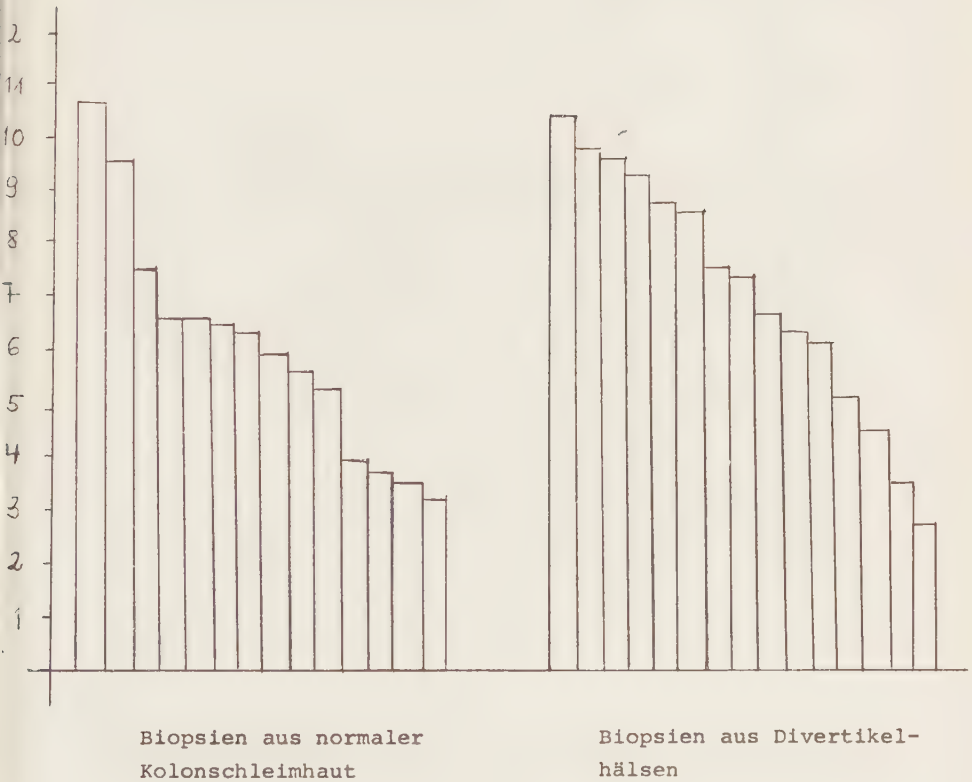
Die Vergleichsparameter wurden nach dem Chi-Quadrat-Test an.

Diagnose	Anzahl der ge- zählten Zellen insgesamt	Anzahl der markierten Zellen	³ H-Index
Divertikulitis	1020	32	3,1
Divertikulitis	1590	151	9,4
Divertikulitis	1620	105	6,48
Divertikulitis	1380	125	9,05
Divertikulitis	720	71	9,8
Divertikulitis	2120	195	8,8
Divertikulitis	930	71	7,6
Divertikulitis	930	49	5,26
Divertikulitis	780	78	10,0
Divertikulitis	780	83	10,6
Divertikulitis	3630	102	2,8
Divertikulitis	1290	60	4,6
Divertikulitis	1345	86	6,3
Divertikulitis	980	67	6,8
Divertikulitis	1102	85	7,7

Vergleichwerte

Material	Anzahl der ge- zählten Zellen insgesamt	Anzahl der markierten Zellen	^3H -Index
Colonschleimhaut	1530	99	6,47
Colonschleimhaut	1590	52	3,27
Colonschleimhaut	2130	46	2,15
Colonschleimhaut	1050	60	5,71
Colonschleimhaut	1560	84	5,38
Colonschleimhaut	1110	85	7,65
Colonschleimhaut	1380	92	6,66
Colonschleimhaut	780	30	3,8
Colonschleimhaut	780	84	10,76
Colonschleimhaut	1080	98	9,07
Colonschleimhaut	1020	68	6,66
Colonschleimhaut	2130	86	4,03
Colonschleimhaut	1380	50	3,62
Colonschleimhaut	900	54	6,00
Colonschleimhaut	1920	127	6,61

^3H -Index



^3H -Index der Tabellen auf Seite 21 und 22 jeweils nach Größe des Zahlenwertes geordnet im Säulendiagramm dargestellt

Wie aus den vorangestellten Tabellen ersichtlich ist, ergab sich bei den Divertikulitispatienten eine Schwankungsbreite des ^3H -Index von 2,8 bis 10,6; der Mittelwert liegt bei 7,2.

Die Vergleichswerte, die den ^3H -Index der normalen Kolonschleimhaut angeben, liegen zwischen 2,15 und 10,76, der Mittelwert bei 5,85.

Eine ins Auge fallende Steigerung des ^3H -Index wie in einer vergleichbaren Arbeit von STEINBECK und WOLFF (1971 (54)) kann nicht festgestellt werden.

IV. Diskussion

Das gemeinsame Vorkommen von Divertikulitis und Karzinom wird im allgemeinen mit etwa 10% angegeben. P. LEBERHARD, S. ARMA und A. AKOVBIAITZ (1) berichten, daß bei circa 10% ihrer Patienten, die wegen eines Divertikulitistumors operiert wurden, histologisch ein Karzinom diagnostiziert wurde. GHIEMMETTI C. und BERCHTOLD R. (21) warnen vor einer konservativen Behandlung einer Divertikulitis, ohne ausgiebige vorangestellte endoskopische Untersuchungen, da auch sie mit ähnlichen Ergebnissen wie die vorher genannten Autoren aufwarten können. BELLMANN H. und GRAETZ H. (5), PITZLER K. (44) nennen wie REIFFERSCHIED M. (48) und SCHREIBER H.W. (51) gleiche Zahlen, wie sie auch aus verschiedenen Veröffentlichungen der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz durch E. PROB, L. KÜMMERLE 1973 (46), PROB E. 1972 (45), BRÜCKNER R. und KÜMMERLE F. 1977 (9) und BRÜCKNER R. und KEMPF P. 1977 (8) ersichtlich sind.

Die kausale Abhängigkeit Divertikulitis - Karzinom beziehungsweise die zufällige Koinzidenz wird nach wie vor häufig diskutiert. Da es sich bei der Divertikulitis um die Verschmelzung mehrerer entzündlicher Infiltrate,

entstanden über Drucknekrosen durch Kotsteine, im submukösen Raum handelt, also keine Entzündung der Schleimhaut ist, scheint die Divertikulitis als Präkanzerose theoretisch nicht in Betracht zu kommen. Auf der Divertikulitistagung 1973 in Aachen sprachen V. BECKER und H.P. BRUNNER von einer rein zufälligen Koinzidenz von Divertikel und Karzinom, gegeben durch gleichen Altersgipfel und gleiche Symptomatik beider Erkrankungen, zum andern gaben sie zu bedenken, daß jede chronische Entzündung mit dem Drang zur Regeneration von Epithelien und permanenter Gewebsunruhe die Gefahr der karzinomatösen Entartung in sich birgt. REIFFERSCHIED 1967 (48) glaubt, in adenomatösen Polypen, die er an den Randwällen einiger Divertikel entdeckte, die Vorstufen kanzeröser Entartung zu sehen. In diesen Zusammenhang ist wohl auch der Beitrag von PROß und KÜMMERLE 1973 (46) zu stellen, die die Ansicht vertreten, daß die chronische Entzündung über die Bildung zuerst gutartiger Polypen eine bösartige Entwicklung zeitlich begünstigen kann.

Experimentelle Untersuchungen über die Karzinomentstehung aus einer Divertikulitis liegen bis jetzt noch nicht vor, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß es zwar gelang, durch Gabe schlackenarmer Nahrung Divertikulosen bei Nagern zu erzeugen (CARLSON A.J. und HÖLZEL F. 1949 (13)), es jedoch bis heute noch kein brauchbares tierexperimentelles Modell zur Erzeugung einer Divertikulitis gibt.

Angeregt durch verschiedene Untersuchungen über das Proliferationsverhalten von Epithelien im Verdauungstrakt, insbesondere aber der Magenschleimhaut (STEENBECK und WOLFF 1971 (54), STILLER K.J., ENGEL C., BERGMANN M. 1973 (55), BRÜCKNER R., KEMPF P. 1977 (8)), die den Nachweis erbringen, daß eine gesteigerte Proliferationsrate mit erhöhtem ³H-Index als Vorstufe karzinomatöser Entartung zu werten ist, übertrugen wir die dabei ange-

wandte histoautoradiographische Untersuchungsmethode auf die Kolonschleimhaut.

Insgesamt wurden pro Kollektiv 45 Gewebeproben, je drei pro Patient, aus den Divertikelhälsen beziehungsweise aus der Kolonschleimhaut untersucht. Obwohl laut M. EDER 1966 (19) tagesrhythmische Schwankungen der Zellerneuerung bei Epithelien im Bereich des Verdauungstraktes nicht bestehen, wurden die Gewebeproben bei allen Patienten, um gleiche Versuchsbedingungen einzuhalten, zur gleichen Tageszeit entnommen.

Wir konnten bei unseren Untersuchungen, wie aus den in der Arbeit vorangestellten Ergebnissen ersichtlich, bei der Divertikulitis keinen erhöhten ^3H -Index gegenüber der unveränderten Kolonschleimhaut nachweisen.

Präkanzeröse Tendenzen im Proliferationsverhalten der Dickdarmschleimhaut bei Divertikulitis sind demnach nicht vorhanden.

Auf Grund dieser Ergebnisse glauben wir, daß das gehäufte Auftreten von Sigmakarzinom und Divertikulitis nicht auf eine maligne Entartung der Divertikulitis als Grundkrankheit zurückzuführen ist. Vielmehr sind wohl, wie schon mehrmals erwähnt, gleicher Altersgipfel sowie gleiche Symptomatik dafür verantwortlich, daß beide Erkrankungen in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden.

Zusammenfassung

Die Divertikulitis Coli nimmt in den westlichen Industriestaaten ständig zu. Ebenso steigen die Erkrankungszahlen des Kolonkarzinoms. Beide Erkrankungen haben die gleiche geographische Verbreitung und den gleichen Altersgipfel. Bei 5 - 10% der Divertikulitispatienten besteht gleichzeitig ein Kolonkarzinom. Diese Beobachtung führte zu Überlegungen, ob es sich dabei um eine rein zufällige Koinzidenz oder um einen kausalen Zusammenhang handelt. Mehrere Autoren diskutierten deshalb die Kolondivertikulitis als Präkanzerose. In der vorliegenden Arbeit sollte insbesondere die Vermutung geprüft werden, ein Dickdarmkarzinom könne aus polypösen Wucherungen, die am Divertikelhals beobachtet wurden, entstehen. Am Magen ließen sich präkanzeröse Veränderungen histautoradiographisch durch eine gesteigerte Zellumsatzrate nachweisen.

In gleicher Weise wurde in der durchgeführten Untersuchung das Proliferationsverhalten der Kolonschleimhaut aus Probeexcisionen vom gesunden und am Divertikulitis erkrankten Dickdarm geprüft. Die Gewebsentnahme erfolgte an den Divertikulitishälsen. Anschließend wurde die Zellumsatzrate durch Markierung und quantitative Auszählung der Zellkerne nach Inkubation mit ^3H -Thymidin bestimmt. Sowohl die gesunden Probanden als auch die an Divertikulitis erkrankten Patienten bildeten hinsichtlich Geschlechts- und Altersverteilung vergleichbare Gruppen. Die Gewebsentnahme erfolgte bei allen Probanden zur gleichen Tageszeit.

Es ergaben sich folgende Resultate:

1. Bei 45 Gewebeproben von 15 gesunden Probanden betrugen die ^3H -Indices zwischen 2,15 und 10,7, im Mittel 5,85.

2. Bei 45 Gewebeproben, die bei 15 Patienten aus Divertikelhälsen entnommen worden waren, betrugen die ³H-Indices zwischen 2,8 und 10,6, im Mittel 7,2.

Die statistische Auswertung der Resultate im verbundenen T-Test ergab in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied in der Zellumsatzrate.

In der vorliegenden Untersuchung konnte anhand der Zellumsatzrate der Dickdarmschleimhaut kein Hinweis darauf gefunden werden, daß die Divertikulitis des Kolons als Präkanzerose zu werten ist.

Literaturverzeichnis

- 1 Aeberhard, P., Arma, S., Akovbiantz, A:
Über die Colondivertikulitis
Langenbecks Arch. klin. Chir. 1969 S: 189 - 202
- 2 Arfwidsson, S.:
Pathogenesis of multiple diverticula of the sigmoid colon in diverticular disease.
Acta chir. Scand. Suppl. Stockholm 342 1964
- 3 Bacon, H.E., Berkley, T.L.:
The surgical management of diverticulitis of the colon with particular reference to rehabilitation.
Arch. surg. 80 646 1960
- 4 Bellmann, H., Graetz, H., Keitel, R.:
Verblutungstod infolge Diverticulosis Coli.
Zentralblatt Chir. 41 1968 S: 1442 - 1449
- 5 Bellmann, H., Graetz, H.:
Zur Differentialdiagnose zwischen Divertikulitis-tumor und Karzinom des Colon sigmoideum.
Zentralblatt Chir. 8 1969 S: 241 - 254
- 6 Bohrer, Sp., Lewis, E.A.:
Diverticular of the Colon in Ibadan, Nigeria
Tropical and geographical Medicine 26, 9 - 14
- 7 Boitz, A:
Les hemorrhagies diverticulaires
Praxis 49 1149 1960
- 8 Brückner, R., Kempf, P.:
Zur Früherfassung des Ulcus-Ca des Magens
In Vitro Untersuchungen mit ³H-Thyminidin
akt. gastrologie 6 1977 S: 163 - 167

- 9 Brückner, R., Kümmerle, F.:
Kolondivertikulitis - Klinik, Diagnostik und Therapie
Krankenhausarzt 50 1977 S: 156 - 163
- 10 Brückner, R., Krieg, Ehlerst:
Zur Differentialdiagnose entzündlicher und maligner Sigmastenosen
Langenbecks Arch. klin. Chir. 1974
- 11 Bumm, R.:
Divertikel des Dickdarms und ihre Komplikationen
Langenbecks Arch. klin. Chir. 174, 14 1935
- 12 Burkitt, D.P., Walker, A.R., Painter, N.S.:
Effect of dietary fiber on stools and the transit times and its roles in the causation of disease.
Lancet 1972 II, 1408
- 13 Carlson, A.J., Hölzel, F.:
Relation of diet to diverticulosis of the colon in the rats.
Gastroenterology 12, 108 1949
- 14 Castrup, H.J., Fuchs, K., Schiller, U.:
Zur Zellerneuerung der menschlichen Magenschleimhaut, Autoradiographische in vitro Untersuchungen an Magenschleimhautbiopsien.
Res. Exp. Med. (Berl.) 161 1973 S: 311 - 320
- 15 Colcock, B.P. and F.W. Nugent:
Diverticulitis, a medical or surgical problem
Lahey Clin. Bull. 13, 27 1963
- 16 Dobrowolski, La.:
Diverticulitis in advanced age
Geriatrics Dec. 1971 S: 104 - 106

- 17 Dunning, M.W.F.:
The clinical features of hemorrhage from
diverticula of the colon
Gut 4, 273 1963
- 18 Early, C.M.:
The management of massive hemorrhage from
diverticula disease of the colon
Surg. Gynec. Obstet. 108, 19 1959
- 19 Eder, M.:
Zellerneuerung im Magen-Darm-Trakt
Verh. dtsch. Ges. Path. 50 S: 75 - 90 1966
- 20 Fettig, O., Oehlert, W.:
Untersuchungen zur DNS-, PNS- und Proteinsynthese
am menschlichen Abrasions- und Excisionsmaterial.
Verh. dtsch. Ges. Path. 48 1964 S: 288
- 21 Ghielmetti, C., Berchtold, R.:
Wann soll die Sigma-divertikulitis operiert werden?
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 62 1973 S: 905 - 906
- 22 Gütgemann, A., Schreiber, H.W., Wülfig:
Zur Therapie der Dickdarmdivertikulitis
Langenbecks Arch. klin. Chir. 302 716 1963
- 23 Heald, R.J., Ray, J.E.:
Bleeding in diverticular disease of the colon
Section of Proctology 1971
- 24 Heberer, G., Hoffmann, K., v. Bary, S., Nakano, H.:
Zur operativen Therapie der Dickdarmdivertikulitis
Münch. med. Wschr. 116 1974 Nr. 21 S: 1075 - 1080
- 25 Howard, N.A.:
The management of bleeding diverticula of the colon
J. surg. 100, 217 1960

- 16 Hughes, L.E.:
Complications of Diverticular Disease:
Inflammation, Obstruction and Bleeding
Clinics in Gastroenterology 1975 S: 147 - 170
- 17 Koch, W.:
Die schwere Blutung aus Divertikeln des Dickdarms
Tagg. Niederrh. Westf. Chir. Ver.
Düsseldorf 21.10.1966
- 18 Kühn, H., Bellmann, H.:
Tödliche Komplikationen der Diverticulosis Coli
Centralblatt f. Chir. 1968 Heft 22 S: 778 - 782
- 19 Kümmerle, F.:
Diskussionsbemerkung Divertikulitistagung Aachen
8.6.1973
- 20 Kümmerle, F., Brückner, R.:
Chirurgische Therapie der Divertikelkrankheit
des Dickdarms
Schweiz. med. Wschr. 107 Nr. 15 1977
- 21 Leblond, C.P., Messier, B.:
Renewal of cells and goblet cells in the small
intestine as shown by autoradiography after injection of thymidine - ^3H in mice
Anat. Rec. 132 1958 S: 247 - 259
- 22 Leshner, S.R., Fry, J.M., Cohn, H.I.:
Age and the generation time of the mouse duodenal epithelial cell
Exp. Cell. Res. 24 1961 S: 334 - 343

- 33 Lipkin, M., Bell, B. and Sherlock, P.:
Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man
I. Cell renewal in colon and rectum
J. Clin. Invest. 42 1963 S: 767
- 34 Mayo, W.J.:
Ann. Surg. 91 1930 S: 739
- 35 Mayo, Ch.W. and Blunt, C.P.:
Vesico sigmoidal fistules, complicating diverticulitis
Surg. Gynec. Obstet. 91, 1950 S: 612
- 36 Mayo, Ch.W., Delaney, L.T.:
Colonic Diverticulitis associated with Carcinoma
Arch. Surg. 72 1956 S: 957 - 961
- 37 Neff, G.:
Die Darmdivertikel
Ergebn. Chir. Orthop. 31 1938 S: 302
- 38 Oehlert, W.:
Autoradiographische Untersuchungen zur Regeneration und Kanzerisierung
Acta histochem. Suppl. 8 1968 S: 257 - 374
- 39 Oehlert, W.:
Zellmauserung, Reparaturische und pathologische Regeneration
Hippokrates 41 1970 S: 307 - 322
- 40 Oehlert, W., Büchner, Th.:
Mechanismus und zeitlicher Ablauf der physiologischen Regeneration im mehrschichtigen Plattenepithel und in der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes der weißen Maus
Beitr. Path. Anat. 125 1961 S: 373 - 404

- 41 Ottenjann, R.:
Divertikulose und Divertikulitis des Dickdarms
Münch. med. Wschr. 116 1974 S: 1069 - 1074
- 42 Parks, T.G.:
Diverticulose - Diverticulitis
Divertikulitistagung Aachen 8.6.1973
- 43 Petrozzi, C.A., Lange, W.G.:
Acute Complications of Colonic Diverticulitis
American Journal of Proctology 23 1972
p: 49 - 54
- 44 Pitzler, K.:
Die Sigma-divertikulitis aus chirurgischer Sicht
Z. ärztl. Fortbild. 68 Jg., H. 15 1974 S: 790
- 45 Proß, L.:
Zur Koinzidenz Sigmakarzinom - Sigma-divertiku-
litis
Therapiewoche 22, 19 1972 S: 1595
- 46 Proß, L., Kümmerle, F.:
Die Kolon-divertikulitis
Deutsche med. Wschr. 98 1973 S: 1108 - 1112
- 47 Quastler, H., Sherman, F.G.:
Cell population kinetics in the intestinal epi-
thelium of the mouse
Exp. Cell. Res. 17 1958 p: 420 - 438
- 48 Reifferscheid, M.:
Pathogenese der Sigma-divertikulitis und die In-
dikation zur Resektionsbehandlung
Langenbecks Arch. klin. chir. 318 1967 S: 134 - 160

- 49 Romsdahl, M.M. and Cole, W.H.:
Diverticulitis of the Colon
Arch. Surg. 86 1963 S: 751
- 50 Rossi, S.T. and Addy, H.J.:
Massive hemorrhage from diverticulitis
Dis. Colon Rect. 3 1960 S: 441
- 51 Schreiber, H.W.:
Neue Gesichtspunkte zur Divertikulitis des Dickdarms
Dtsch. med. Wschr. 90 Jg 1965 S: 1998 - 2002
- 52 Schumpelick, V., Koch, G.:
Die Bedeutung des inkompletten Dickdarmdivertikels für die Divertikulitis
Langenbecks Arch. Chir. 336 1974 S: 1 - 34
- 53 Spriggs, E.J. and Marxer, O.A.:
Multiple Divertikel des Colon
Lancet 1927 I, S: 1067
- 54 Steenbeck, L., Wolff, G.:
Histoautoradiographische Untersuchungen der menschlichen Magenschleimhaut bei chronischer Gastritis und Magenkarzinom
Arch. Geschwulstforsch. 38 1971 S: 132 - 138
- 55 Stiller, K.J., Engel, C., Bergmann, M.:
In vitro Inkubation von Magenschleimhautbiopsien mit ³H-Thymin
Beitr. Pathol. 149 1973 S: 280 - 283
- 56 Sutton, J.B.:
On the effect of perforation of the colon by small foreign bodies especially in relation to abscess of an epiploic appendage
Lancet 1903 II S: 1148

- 57 Tanaka, J.:
Autoradiographic studies on the cell proliferation
of the human gastric mucosa in supravital condition
Acta path. Japan 18 1968 S: 307
- 58 Welch, E.C.:
Diverticulitis of the Colon
Amer. J. Gastroent. 29 1958 S: 374
- 59 Zollinger, H.U.:
Allgemeine Pathologie Band I
Stuttgart 1971 S: 14 - 15
- 60 Anleitung für die histoautoradiographische Technik
Aus dem Ludwig Aschoff - Haus, dem Pathologischen
Institut der Universität Freiburg im Breisgau,
Albertstraße 19
Direktor: Prof. Dr. Büchner

Lebenslauf

Am 28. August 1949 wurde ich, Wolfgang Ernst Georg Jürgen Weber, als zweiter von vier Söhnen des Arztes Dr. med. Ernst Weber und seiner Ehefrau Leone Weber, geborene Kotheimer, in Worms geboren.

Ostern 1956 wurde ich in die Volksschule Bockum-Hövel/Westfalen, wo mein Vater als Oberarzt der Chirurgisch-Geburtshilflichen Abteilung des dortigen Krankenhauses tätig war, eingeschult.

1957 ließ sich mein Vater als praktischer Arzt in Goddelau/Hessen nieder. Hier absolvierte ich die restliche Grundschulzeit, besuchte ab Ostern 1960 das humanistische Ludwig-Georgs-Gymnasium in Darmstadt und legte hier am 4.6.1969 die Reifeprüfung ab.

Die Vorlesungen in den vorklinischen wie in den klinischen Fächern hörte ich ausschließlich an der Johannes Gutenberg Universität zu Mainz. Das Vorphysikum legte ich am 24.9.1970, das Physikum am 10.4.1972 und das Staatsexamen schließlich am 4.7.1975 ab.

Die Medizinalassistentenzeit verbrachte ich zu gleichen Teilen in der Allgemeinpraxis meines Vaters, der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz und der I. Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Mainz.

Nach Erhalt der Approbation am 2.9.1976 leistete ich den Wehrdienst als Stabsarzt ab.

Seit dem 1.2.1978 bin ich als Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des Paulinenstifts Wiesbaden tätig.

Mein angestrebtes Berufsziel ist der Arzt für Allgemeinmedizin.

Zu meiner familiären Situation ist zu sagen, daß ich seit dem 19.5.1972 mit der Realschullehrerin Christine Marie Luise Weber, geborene Eisele, verheiratet und inzwischen Vater zweier Töchter bin.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. P. Kempf
für die Überlassung des Themas sowie Herrn Dr. med.
R. Brückner für die freundliche Betreuung während
der Durchführung der vorliegenden Arbeit.



